

令和 5 年 5 月 4 日現在

機関番号：24303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07916

研究課題名(和文)メタゲノムおよびメタボローム解析によるピロリ除菌後胃癌診断システムの開発

研究課題名(英文)MUCOSA-ASSOCIATED MICROBIOTA IN THE UPPER GUT IN PATIENTS WITH EARLY GASTRIC CANCER AFTER SUCCESSFUL HELICOBACTER PYLORI ERADICATION THERAPY

研究代表者

土肥 統 (Dohi, Osamu)

京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：60599752

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：胃内視鏡検査において除菌後患者および除菌後胃癌患者を選定し17例(除菌後胃癌8例、除菌後非癌9例)において、内視鏡下の粘膜ブラシ検体サンプリングを行った。回収した粘膜ブラシ検体から次世代シーケンサーを用いて16S rRNAメタゲノム解析を行い、胃内粘膜関連胃内細菌叢の分析において、門レベルでは、Haemophilus, Capnocytophaga, Oxalobacteraceae門の平均存在量は、除菌後非癌患者よりも除菌後胃癌患者で有意に減少した($P = 0.034$, $P < 0.01$, $P < 0.01$)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

除菌後胃に生じる胃癌の原因は、高度胃粘膜萎縮、高度腸上皮化生が知られているが、それ以外の原因は明らかではなかったため、さらなる除菌後胃癌のハイリスクを絞り込むことが、除菌後患者のサーベイランスに重要であった。今回の結果は、除菌後胃癌のハイリスクを絞り込むために重要な結果であると考えられる。さらに、今回の研究では十分に検討できなかったが、ターゲットとなるHaemophilus, Capnocytophaga, Oxalobacteraceae門に関連する代謝産物を同定することで発癌に関与するタンパク質の解明が除菌後胃癌発生の原因や予防に貢献できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In this study, G-MAM were collected during the esophagogastroduodenoscopy of 17 patients, receiving H. pylori eradication therapy at least 5 years ago. The patients were divided into those with EGC (the EGC group, 8 patients) and those without EGC (the NGC group, 9 patients). Microbial samples in the greater curvature of the pyloric site were obtained using an endoscopic cytology brush, and the G-MAM profiles of each sample were analyzed using 16S-rRNA V3-V4 gene sequencing. At the genus level, the average abundance of Unclassified Oxalobacteraceae, Capnocytophaga, and Haemophilus was significantly lower in the EGC group than in the NGC group (0.89 vs. 0.14%, $P < 0.01$, 0.28 vs. 0.00%, $P < 0.01$ and 5.84 vs. 2.16%, $P = 0.034$, respectively). We demonstrated alternations in the profiles of G-MAM between the two groups. Our results suggest that G-MAM may influence carcinogenesis after successful H. pylori eradication.

研究分野：消化器病

キーワード：粘膜関連細菌叢 除菌後胃癌

1 . 研究開始当初の背景

Helicobacter pylori (Hp) 除菌後に発見される胃癌 (除菌後胃癌) が増加してきており、消化管内視鏡検査でも診断が困難であるため、除菌後胃癌の早期発見と診断が今後の課題となってきた。除菌後の胃内細菌叢の変化は除菌後胃癌に関与することが示唆されている。消化管内の細菌叢の遺伝子組成を解析できるメタゲノム解析、画期的なタンパク質解析や代謝産物解析技術 (メタボローム解析) が開発され、それらを組み合わせることにより胃内細菌叢によるタンパク質および細胞内低分子の量的質的な変動に対する代謝産物の解析が可能となった。

2 . 研究の目的

本研究では除菌後胃癌患者の胃内細菌叢のメタゲノム解析、ならびに、メタボローム解析を用いて、ヒト-細菌間相互作用に深く関与する胃内細菌の遺伝子と遺伝子産物、代謝物と代謝経路を明らかにし、これらの分子や代謝経路、並びに、これらを有する細菌種をターゲットとした除菌後胃癌の診断バイオマーカーの開発を目指して行った。

3 . 研究の方法

胃内視鏡検査において除菌後患者および除菌後胃癌患者を選定し 17 例(除菌後胃癌 8 例、除菌後非癌 9 例)において、内視鏡下の粘膜ブラシ検体サンプリングを行った。回収した粘膜ブラシ検体から次世代シーケンサーを用いて 16S rRNA メタゲノム解析を行い、大量の配列を解析、取得した。その結果得られた塩基配列について、相同性検索および系統分類解析を実施した。

4 . 研究成果

胃内粘膜関連胃内細菌叢の分析において、主にプロテオバクテリア、バクテロイデス、ファーミキューティス、フソバクテリア門で構成されており、多様性(Chao - 1、観察種およびシャノン指数)は、除菌後患者および除菌後胃癌患者の間に有意差はなかった。門レベルでは、Haemophilus, Capnocytophaga, Oxalobacteraceae 門の平均存在量は、除菌後非癌患者よりも除菌後胃癌患者で有意に減少した ($P = 0.034$, $P < 0.01$, $P < 0.01$)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Takahiro Nakano
2. 発表標題 MUCOSA-ASSOCIATED MICROBIOTA IN THE UPPER GUT IN PATIENTS WITH EARLY GASTRIC CANCER AFTER SUCCESSFUL HELICOBACTER PYLORI ERADICATION THERAPY
3. 学会等名 DDW2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------